Münster 1936 No 369 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Über den Einfluß von Nickel-, Kobalt- und Chromsalzen auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster / Westf.

Vorgelegt von
Wilhelm Schöneshöfer
Zahnarzt
aus Lünen

1936

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Alle Schwermetalle sind in der Lage, chemische Vorgänge zu fördern oder sie erst in Gang zu bringen. Sie besitzen vielfach mehrere Wertigkeitsstufen und regen besonders die sauerstoffzehrenden Vorgänge an. Die niedrigere Oxydationsstufe nimmt zunächst den Sauerstoff auf, die höhere Oxydationsstufe gibt ihn dann an das Substrat ab. Die Art dieser Schwermetallkatalyse ist vor allem für Eisen, Nickel, Kobalt und Mangan näher untersucht worden. Mathews und Walker[1]) zeigten in einigen Versuchen an der Autoxydation des Cysteins, daß durch Blausäure eine Hemmung auftritt. Sie schließen daraus, daß eine Metallkatalyse vorliegt. Eine schnelle Oxydation tritt nach Warburg und Jabusoe[2]) bei Fruktose in Phosphatlösung ein. Dieser Vorgang ist eine Schwermetallkatalyse, wobei neben Eisen noch andere Schwermetalle die Oxydation bewirken. Zu ihnen gehören auch die Nickel-, Kobalt- und Chromsalze. Bisher ist über die Wirkung dieser drei Salze auf die oxydativen Vorgänge im Schrifttum nichts bekannt.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Einwirkungen von Nickel-, Kobalt- und Chromsalzen auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe zu untersuchen.

Zur Untersuchung wurde der von Warburg angegebene Apparat benutzt. Die Versuche wurden mit Phosphatpufferlösung $P_H = 7{,}36$, m/40 als Suspensionsflüssigkeit ausgeführt. Die Stärke der Konzentrationen der drei Untersuchungsstoffe ist aus den Tabellen zu ersehen. Die Einzelheiten der Versuchstechnik noch einmal zu erläutern, ist nicht erforderlich, da sie schon in früheren Arbeiten[3]) näher beschrieben worden sind.

Zur Untersuchung wurde eine Reihe von Rinderorganen (Muskel, Herz, Leber und Hirn) benutzt, die ganz frisch vom Schlachthof bezogen und nach Entfernung von Fett, Sehnen und Fascien

---

[1]) Mathews und Walker: J. of biol. Chem. 6.21,29 (1906) zit. n. Heffters Handb. d. exp. Pharmakol., Berlin-Springer, 3,2, 739 (1934).
[2]) Warburg und Jabusoe: Biochem. Z. 146, 380, 1924.
[3]) Schöne: Inaugural-Dissertation, Münster 1932.
Frühauf: ebenda 1932.

durch eine Fleischmaschine zerkleinert wurden. Die Menge des zu untersuchenden Gewebes betrug $^1/_2$ g. Die in den Tabellen angegebenen cmm O_2 entsprechen den von 1 g aufgenommenen Sauerstoffmengen, da die Versuche immer in doppelter Ausführung angesetzt waren. Die Versuche wurden bei einer Thermostatentemperatur von 30^0 C ausgeführt. Die Dauer der Versuche betrug durchschnittlich 1 Stunde. Aus den Tabellen 1, 4 und 6 sind die Ergebnisse der ersten drei Versuche zu ersehen. Hier wurde der Sauerstoffverbrauch der Gewebe in Phosphatpufferlösung $P_H = 7{,}36$, m/40 gemessen und so der für die Verbrennung der im Gewebe vorhandenen Nährstoffe notwendige Sauerstoff bestimmt. Zu erwähnen ist jedoch, daß die Salze in der Konzentration 1.10^{-3} eine Eiweißfällung hervorrufen, wodurch die Sauerstoffzehrung stark gehemmt wird. Es wurden die verschiedenen Gewebe untersucht, weil sie sich in ihrer Stoffwechselleistung unterscheiden und die Wirkung der Salze verschieden sein kann. Im Muskel werden besonders Kohlenhydrate verbrannt, während in Leber- und Hirngewebe vor allem Phosphatide verarbeitet werden. Im zweiten Versuch wurde Glykogen hinzugegeben, um so den Abbau dieser Verbindung festzustellen. Aus den Tabellen 5 und 7 ist die Oxydation von Glukose als Zusatz zum Herz- und Hirngewebe zu ersehen. In Tabelle 3 der ersten Versuchsserie ist der Abbau von Bernsteinsäure in ausgewaschenem Skelettmukelgewebe angezeigt. Durch Auswaschen werden alle Nährstoffe aus dem Gewebe entfernt, sodaß nur das bernsteinsaure Natrium abgebaut wird. Zum Schluß wurde noch die Sauerstoffzehrung im Lebergewebe, wie die Tabelle 8 zeigt, gemessen. Zu den Untersuchungen wurden die Sulfate verwendet. Die in den Tabellen angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf das Kation.

Versuchsserie I.

In der ersten Versuchsserie wurde die Einwirkung der drei Stoffe Nickel, Kobalt und Chrom auf die Sauerstoffaufnahme von Skelettmuskel (Rind) untersucht. Zuerst wurde die Einwirkung des Nickels auf den Sauerstoffverbrauch des Rindermuskels untersucht. Es wurde festgestellt, daß bei mittleren Konzentrationen von 1.10^{-6} eine fördernde Wirkung des Nickels von 13 % eintritt. Ebenso beträgt die Förderung bei Glykogenzusatz 18 %. Bei niedrigerer Konzentration von 1.10^{-4} tritt schon eine starke Hemmung der Sauerstoffzehrung von 20 — 24 % ein, die bei der Konzentration von 1.10^{-3} bis auf 47 und 71 % steigt. Der Versuch mit denselben Versuchsorganen mit Bernsteinsäurezusatz zeigt bei allen Konzentrationen eine leichte Hemmung, die wieder bei der Konzentration von 1.10^{-3} 17 % beträgt.

Die Versuche mit Kobalt zeigen ungefähr dieselben Ergebnisse wie die mit Nickel. Hier ist die Förderung der Sauerstoffzehrung auch bei der Konzentration von 1.10^{-6} am größten. Sie beträgt im Skelettmuskel 13 % und im Skelettmuskelgewebe mit Glykogenzusatz 31 %. Bei der Konzentration von 1.10^{-4} ist ebenfalls wie bei Nickel eine hemmende Wirkung des Kobalts von 24 % festzustellen, die jedoch bei Glykogenzusatz auch bei der höchsten Konzentration fehlt. Die Sauerstoffzehrung im Rindermuskel wird durch Bernsteinsäurezusatz gleichfalls wenig gehemmt. Erst in der Konzentration von 1.10^{-3} macht sie 20 % aus.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, wird die Sauerstoffzehrung im Skelettmuskel (Rind) durch Chrom ungefähr so beeinflußt wie durch Nickel und Kobalt. Hier ist die größte fördernde Wirkung ebenfalls bei den mittleren Konzentrationen festzustellen. Im Skelettmuskel ohne Zusatz haben wir bei der Konzentration 1.10^{-5} eine Förderung von 11 %. In der nächst höheren Konzentration ist jedoch schon eine stark hemmende Wirkung von 20 % zu verzeichnen. Bei der gleichen Konzentration zeigt der Versuch mit Glykogenzusatz noch eine fördernde Sauerstoffzehrung von 31 %. Bernsteinsäurezusatz zu demselben Versuchsorgan hat ähnlich den oben erwähnten Versuchen mit Nickel und Kobalt eine leichte Hemmung des Sauerstoffverbrauchs zur Folge (1.10^{-4} = 13 %), der in der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} sehr stark bis auf 26 % sinkt.

Tabelle 1

Skelettmuskel (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.		
	Ni.	Co.	Cr.	Ni.	Co.	Cr.
Kontrollvers.	361	357	313	100	100	100
1.10^{-8}	384	353	306	106	99	98
1.10^{-7}	399	370	317	117	104	101
1.10^{-6}	427	404	331	113	113	106
1.10^{-5}	376	385	346	104	108	111
1.10^{-4}	274	272	250	76	76	80
1.10^{-3}	104	226	101	29	63	32

Tabelle 2

Skelettmuskel (Rind): Glykogenzusatz

Konzentratinn	cmm 0_2			0_2 : % vom Kontrollvers		
	Ni.	Co.	Cr.	Ni.	Co.	Cr.
Kontrollvers.	219	152	162	100	100	100
1.10^{-8}	229	167	172	105	110	106
1.10^{-7}	239	181	173	109	119	107
1.10^{-6}	259	199	181	118	131	112
1.10^{-5}	259	193	201	118	127	124
1.10^{-4}	174	191	212	80	126	131
1.10^{-3}	117	144	82	53	95	51

Tabelle 3

Ausgewaschener Skelettmuskel (Rind): Bernsteinsäure

Konzentration	cmm 0_2			0_2 : % vom Kontrollvers		
	Ni.	Co.	Cr.	Ni.	Co.	Cr.
Kontrollvers.	441	411	414	100	100	100
1.10^{-8}	438	384	378	95	93	91
1.10^{-7}	440	398	379	100	97	91
1.10^{-6}	416	395	384	94	96	93
1.10^{-5}	424	403	359	96	98	87
1.10^{-4}	412	400	360	93	97	87
1.10^{-3}	366	331	109	83	80	26

Versuchsserie II.

In der zweiten Versuchsserie wurde als Untersuchungsorgan Herzmuskel (Rind) benutzt. Der Versuch mit Nickel zeigt, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, eine Förderung des Sauerstoffverbrauchs, die bei der Konzentration von 1.10^{-5} 11 % beträgt. Bei Zusatz von Glukose ist überhaupt keine fördernde Wirkung zu beobachten. Bei der Konzentration von 1.10^{-7} ist die Sauerzehrung um 9 % beeinträchtigt. Die größte Schädigung zeigt der Versuch bei der Konzentration von 1.10^{-4} (10 %), außer der Konzentration von 1.10^{-3} von 39 — 40 %, bei der Eiweißfällung eintritt.

Die Versuche mit Kobalt haben nichts wesentliches gezeigt. In den stärksten und mittleren Verdünnungen hat Kobalt keinen Einfluß auf die Sauerstoffzehrung gehabt. Nur bei der höchsten Konzentration 1.10^{-3} ist der Sauerstoffverbrauch gehemmt. Die Störung macht hier 36 % aus. Der gleiche Versuch mit Glukosezusatz zeigt in den stärkeren Verdünnungen zunächst eine kleine Schädigung des Sauerstoffverbrauchs, der aber plötzlich bei der Konzentration 1.10^{-5} schon um 11 % gefördert wird und bei der Konzentration von 1.10^{-4} eine Vermehrung der Sauerstoffzehrung von 20 % zeigt. Wir sehen auch hier, daß wie beim Versuch mit Skelettmuskel Kobalt eine Förderung des Sauerstoffverbrauchs bewirkt.

Tabelle 4

Herzmuskel (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm 0_2			0_2 : % vom Kontrollvers.		
	Ni.	Co.	Cr.	Ni.	Co.	Cr.
Kontrollvers.	288	356	261	100	100	100
1.10^{-8}	280	344	246	94	97	94
1.10^{-7}	294	348	252	102	98	97
1.10^{-6}	300	368	261	104	103	100
1.10^{-5}	322	369	294	111	104	112
1.10^{-4}	289	379	261	100	106	100
1.10^{-3}	176	229	76	61	64	29

Tabelle 5

Herzmuskel (Rind): Glukosezusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.		
	Ni.	Co.	Cr.	Ni.	Co.	Cr.
Kontrollvers.	319	342	278	100	100	100
1.10^{-8}	329	326	266	103	95	96
1.10^{-7}	290	303	260	91	89	94
1.10^{-6}	302	336	258	95	98	93
1.10^{-5}	310	378	284	97	111	102
1.10^{-4}	288	411	258	90	120	93
1.10^{-3}	190	353	98	60	103	35

Chrom übt auf die Sauerstoffzehrung des Herzmuskels eine ähnliche Wirkung aus wie bei dem Rindermuskel. Bei der Verdünnung 1.10-5 zeigt sich eine Vermehrung der Oxydationsvorgänge um 12 %. Nach Zusatz von Glukose sind keine wesentlichen Veränderungen zu erkennen, nur bei der Konzentration von 1.10-3, bei der Eiweiß ausfällt, wird die Sauerstoffaufnahme stark bis zu 65 % herabgesetzt. Dieselben Erscheinungen sind auch bei dem Versuch ohne Glukoseznsatz zu ersehen. Hierbei beträgt die Verminderung der Sauerstoffzehrung sogar 71 %.

Versuchsserie III.

Als nächstes Untersuchungsorgan wurde Hirn (Rind) verwendet. Auch hier wurden zunächst die Versuche mit Nickel ausgeführt. In den mittleren Verdünnungen zeigt sich ebenso wie in den vorherigen Versuchen eine leichte Steigerung der Oxydationsvorgänge, die bei der Konzentration von 1.10-5 28 % betragen. Bei der stärksten und schwächsten Verdünnung dagegen wird der Sauerstoffverbrauch leicht gehemmt. Bei der Konzentration 1.10-5 zeigt sich eine Hemmung von 42 %, die auch wieder auf Eiweißfällung zurückzuführen ist. Ähnlich sind auch die Ergebnisse bei Versuchen mit Glukosezusatz. Hier haben wir bei der

Konzentration 1.10^{-6} die größte Steigerung in der Sauerstoffaufnahme (17 %). In der niedrigsten Verdünnung ist dagegen die Sauerstoffaufnahme beeinträchtigt. Bei der Konzentration 1.10^{-4} ist schon eine Verminderung der Oxydationsvorgänge um 16 % zu bemerken, in der Konzentration 1.10^{-3} sogar um 39 %.

Die Versuche mit Kobalt zeigen eine Schädigung der Sauerstoffaufnahme im Hirn. Abgesehen von der schwächsten Verdünnung 1.10^{-3}, wobei immer eine Hemmung auftritt, haben wir bei der Konzentration 1.10^{-4} auch schon eine Schädigung von 32 %. Nach Zusatz von Glukose ist auch nur eine Hemmung zu verzeichnen. Auch hier liegt der niedrigste Wert außer der schwächsten Verdünnung von 1.10^{-3} (47 %) bei der Konzentration von 1.10^{-4}, wo die Hemmung des Sauerstoffverbrauchs 35 % beträgt.

Auch die Ergebnisse der Versuche mit Chrom zeigen durchweg Beeinträchtigungen der Oxydationsvorgänge im Hirn. In allen Konzentrationen sind nur Schädigungen in der Sauerstoffaufnahme zu erkennen, die bei Glukosezusatz noch größer sind. Bei den Konzentrationen 1.10^{-4} und 1.10^{-5} betragen die Hemmungen schon 31 — 38 %. Besonders auffällig sind die Störungen der Sauerstoffzehrung von 66 — 71 % in der Konzentration von 1.10^{-3}.

Tabelle 6

Gehirn (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.		
	Ni.	Co.	Cr.	Ni.	Co.	Cr.
Kontrollvers.	204	258	231	100	100	100
1.10^{-8}	174	253	210	85	98	91
1.10^{-7}	204	262	234	100	102	101
1.10^{-6}	237	271	211	116	105	91
1.10^{-5}	261	217	164	128	84	70
1.10^{-4}	222	176	160	109	68	69
1.10^{-3}	118	115	66	58	45	29

Tabelle 7

Gehirn (Rind): Glukosezusatz

Konzentration	cmm 0_2			0_2 : % vom Kontrollvers.		
	Ni.	Co.	Cr.	Ni.	Co.	Cr.
Kontrollvers.	258	321	325	100	100	100
1.10^{-8}	248	308	343	96	96	106
1.10^{-7}	260	288	273	101	90	84
1.10^{-6}	301	319	226	117	94	70
1.10^{-5}	287	222	201	111	69	62
1.10^{-4}	217	207	212	84	65	65
1.10^{-3}	157	169	110	61	53	34

Versuchsserie IV.

Die Sauerstoffzehrung von Rinderleber wird durch Nickel in Konzentration 1.10^{-5} — 1.10^{-3} sehr stark herabgesetzt. Die größte Hemmung liegt wieder bei der Konzentration 1.10^{-3}, wo sie 55 % beträgt. Aber auch schon bei der Konzentration 1.10^{-4} haben wir eine Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme von 50 %.

Bei den Versuchen mit Kobalt setzt nur in der Konzentration 1.10^{-6} eine Steigerung der Sauerstoffzehrung von 12 % ein. In den anderen Verdünnungen ist dagegen eine starke Hemmung des Sauerstoffverbrauches festzustellen. Schon bei der Konzentration 1.10^{-4} beträgt die Beeinträchtigung 60 % und bei der Konzentration 1.10^{-3} sogar 63 %.

Die Ergebnisse der Versuche mit Chrom sind ungefähr dieselben wie die mit Nickel. Auch hierbei ist größtenteils eine Hemmung des Sauerstoffverbrauchs festzustellen. Wie in den letzten Versuchen sind auch hier die größten Störungen bei den stärksten Konzentrationen 1.10^{-4} und 1.10^{-3} (56 und 60 %).

Tabelle 8

Leber (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm 0_2			0_2 : % vgm Konrrollvers.		
	Ni.	Co.	Cr.	Ni.	Co.	Cr.
Kontrollvers.	309	210	211	100	100	100
1.10^{-8}	302	202	194	98	96	92
1.10^{-7}	313	209	205	101	99	98
1.10^{-6}	281	236	217	91	112	103
1.10^{-5}	248	223	130	80	106	62
1.10^{-4}	156	84	98	50	40	46
1.10^{-3}	139	78	84	45	37	40

Zusammenfassung.

Nickel-, Kobalt- und Chromsalze steigern teilweise in mittleren Verdünnungen. wie aus der Arbeit und aus den Übersichtstabellen hervorgeht, die Sauerstoffaufnahme von überlebendem Gewebe. Die Steigerungen betragen bis zu 31 %. Die größten Förderungen der Sauerstoffzehrung treten unter der Wirkung des Nickels meist bei der Konzentration 1.10^{-5}, unter der Kobaltwirkung bei 1.10^{-6} und unter der Chromwirkung bei der Konzentration 1.10^{-5} auf. Der Sauerstoffverbrauch wird durch Nickel besonders im Skelettmuskel, Herzmuskel und im Hirn gefördert, ferner der Glykogenabbau im Skelettmnskel und der Glukoseabbau im Hirn. Durch Kobalt werden die oxydativen Vorgänge im Skelettmuskel und im Lebergewebe angeregt, gesteigert werden der Glykogenabbau im Skelettmuskel und der Glukoseabbau im Herzmuskel. Chrom setzt die Sauerstoffzehrung besonders im Skelettmuskel und im Heezmuskel herauf und fördert den Glykogenabbau im Skelettmuskel.

Durch höhere Konzentrationen der drei Salze werden die Oxydationsvorgänge überwiegend gehemmt. Durch Nickel wird die Sauerstoffaufnahme hauptsächlich im Lebergewebe verschlechtert, durch Kobaltsalze in der Leber und im Hirn. Die schädliche Chromwirkung zeigt sich besonders im Leber- und Hirngewebe am deutlichsten. Glukose wird bei Einwirkung von Chrom vor allem im Hirngewebe stark abgebaut.

Übersichtstabelle

Sauerstoffaufnahme (100 = Kontrolle)

Nickel	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Skelettmuskel	106	111	113	104	76	29
Herzmuskel	94	102	104	111	100	61
Leber	98	101	91	80	50	45
Hirn	85	100	116	128	109	58
Skelettm.: Glykogen	105	109	118	118	80	53
Skelettm.: Bernsteins.	95	100	94	96	93	83
Herzmuskel: Glukose	103	91	95	97	90	60
Hirn: Glukose	96	101	117	111	84	61
Kobalt	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Skelettmuskel	99	104	113	108	76	63
Herzmuskel	97	98	103	104	106	64
Leber	96	99	112	106	40	37
Hirn	98	102	105	84	68	45
Skelettm.: Glykogen	110	119	131	127	126	95
Skelettm.: Bernsteins.	93	97	96	98	97	80
Herzmuskel: Glukose	95	89	98	111	120	103
Hirn: Glukose	96	90	99	69	65	53
Chrom	1.10^{-8}	$1{,}10^{-7}$	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Skelettmuskel	98	101	106	111	80	32
Herzmuskel	94	97	100	112	100	29
Leber	92	98	103	62	46	40
Hirn	91	101	91	70	69	29
Skelettm.: Glykogen	106	107	112	124	131	51
Skelettm.: Bernsteins.	91	91	93	87	87	26
Herzmuskel: Glukose	96	94	93	102	93	35
Hirn: Glukose	106	84	70	62	65	34

Zum Schluß danke ich Herrn Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann für die freundliche Überlassung des Themas und die fördernden Anregungen dieser Arbeit.

Lebenslauf.

Ich wurde am 20. April 1912 in Dortmund-Wickede als Sohn des Eisenbahninspektors Wilhelm Schöneshöfer und seiner Ehefrau Wilhelmine geb. Heiling geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Lünen-Süd, kam ich Ostern 1922 auf das Hindenburg-Realgymnasium zu Dortmund, wo ich Ostern 1932 meine Reifeprüfung ablegte. Ich studierte dann seit Herbst 1932 Zahnmedizin an der Universität zu Münster und legte nach dem 3. Semester die zahnärztliche Vorprüfung ab. Im Frühjahr 1936 bestand ich das zahnärztliche Staatsexamen.

Wilhelm Schöneshöfer.